

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. April 2004 (01.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/026346 A2

(51) Internationale Patentklassifikation: **A61L**

80469 München (DE). HEIDENAU, Frank [DE/DE]; Am Steinberg 2, 91284 Neuhaus/Pg. (DE). MITTELMEIER, Wolfram [DE/DE]; Angerweg 1, 81735 München (DE). STENZEL, Frauke [DE/DE]; Schönbergerstrasse 6, 23942 Dassow-Schwanbeck (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/010334

(74) Anwalt: BEHNISCH, Werner; Friedrichstrasse 31, 80801 München (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. September 2003 (17.09.2003)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AU, JP, US.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 43 132.9 17. September 2002 (17.09.2002) DE

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts



(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): FRIEDRICH-BAUR-GMBH [DE/DE]; Bahnhofstrasse 10, 96224 Burgkunstadt (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZIEGLER, Günter [DE/DE]; Birkenstrasse 14, 95488 Eckersdorf (DE). GOLLWITZER, Hans [DE/DE]; Klenzestrasse 88,

WO 2004/026346 A2

(54) **Title:** ANTI-INFECTIOUS, BIOCOMPATIBLE TITANIUM OXIDE COATINGS FOR IMPLANTS, AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) **Bezeichnung:** ANTIINFEKTIONSE, BIOKOMPATIBLE TITANOXID-BESCHICHTUNGEN FÜR IMPLANTATE SOWIE VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG

(57) **Abstract:** The invention relates to a method for producing a biocompatible titanium oxide coating containing metal ions, on an implant. Said metal ions can be eluted under physiological conditions and are homogeneously distributed in the coating. The invention also relates to an implant which can be produced according to the inventive method.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer biokompatiblen metallionenhaltigen Titanoxid-Beschichtung auf einem Implantat, wobei die Metallionen unter physiologischen Bedingungen eluierbar und homogen in der Beschichtung verteilt sind, sowie ein gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbares Implantat.

5 ANTIINFektiöse, biokompatible titanoxid-beschich-
tungen für Implantate sowie Verfahren zu deren
Herstellung

10 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Her-
stellung einer biokompatiblen metallionenhaltigen Titan-
oxid-Beschichtung auf einem Implantat, wobei die Metalllio-
nen unter physiologischen Bedingungen eluierbar und homo-
gen in der Beschichtung verteilt sind, sowie ein gemäß dem
15 erfindungsgemäßen Verfahren herstellbares Implantat.

Hintergrund der Erfindung und Stand der Technik

20 Silber- oder silberhaltige Beschichtungen zur antiinfektiösen Ausstattung von Kurzzeitimplantaten, wie Kathetern, sind klinisch bereits angewendete Verfahren, und die antibakterielle Wirkung ist aus der Literatur bekannt [1-3]. Die antibakterielle Wirkung von Kupfer bzw. Kupferionen wurde bis jetzt hauptsächlich anhand von metallischen Filmen, also an reinen Kupferoberflächen untersucht [4]. Eine Verwendung von elementarem Kupfer als Beimengung wird für eine antibakterielle Wandfarbe beschrieben [5]. Die Elution von Kupferionen aus Kupfer-Thiomolybdatkomplexen in das Blut von Ratten wird von Komatsu, et al. beschrieben [6]. Kupferhaltige Titanoxidschichten, die durch thermische Oxidation einer kupferhaltigen Titanlegierung erhalten werden, werden in den japanischen Offenlegungsschriften

JP9118987 und JP9249981 offenbart. Bei diesen Verfahren handelt es sich aber nicht um eigentliche Beschichtungsverfahren bzw. Beschichtungen, sondern es wird lediglich die Oberfläche von kupferhaltigen Titanlegierungen durch 5 Säurebehandlung verändert. Die französische Patentanmeldung FR2780417 beschreibt ein ähnliches Verfahren, wobei jedoch die Oberfläche der behandelten Legierung vor der Oxidation zu einer Oberflächenoxidschicht mit einer oxidiierenden Mineralsäure behandelt wird. Die Herstellung von 10 biokompatiblen Titanoxid-Beschichtungen aus Nanosuspensionen, sog. Solen, ist beispielsweise aus [7] und [8] bekannt.

In klinischen Umgebungen sind bakterielle Verunreinigungen 15 eine latente und nicht zu vermeidende Gefahr, insbesondere im chirurgischen Bereich, z.B. bei operativen Eingriffen am Patienten. Vor allem bei der Einbringung von Fremdkörpern (Implantate wie Katheter, Osteosyntheseplatten, Endoprothesen usw.) findet direkt nach der Implantation ein 20 in der Literatur als "race for the surface" beschriebener Vorgang statt [11]. Dabei kommt es zu einem Wettlauf zwischen den körpereigenen Zellen und den während der Operation mit eingebrachten Mikroorganismen um die Besiedelung der zunächst sterilen Implantatoberflächen. Kommt es zu 25 einer übermäßigen Erstbelegung mit Bakterienzellen auf der Implantatoberfläche und Ausbildung einer manifesten Infektion, werden dadurch die Immunmechanismen des menschlichen Körpers in Gang gesetzt, und das Implantat wird möglicherweise abgestoßen. Von Bakterien besiedelte Implantate müssen 30 in den meisten Fällen zur Therapie der Infektion entfernt werden, da selbst hohe Konzentrationen wirksamer Antibiotika keine komplette Eradikation adherierender Bakterien erreichen [12, 13]. Werden die Implantatoberflächen

jedoch stark toxisch gestaltet, so wird gleichzeitig auch eine Belegung mit körpereigenen Zellen, die für die Integration des Implantats notwendig ist, verhindert. Dies ist insbesondere bei Langzeitimplantaten, wie Hüftendoprothesen, ein unerwünschter Effekt. Eine Besiedelung mit vitalen Körperzellen fördert die Integration des Implantates und erschwert eine Infektion.

Es ist daher eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Beschichtung für Implantate bereitzustellen, welche das Wachstum eingeschleppter Mikroorganismen auf diesen Implantaten, insbesondere das Wachstum von Bakterien, verhindert und im Anschluss daran für körpereigene Zellen eine biokompatible Oberfläche zur Verfügung stellt.

15

Dies wird erfindungsgemäß durch eine Verfahren gemäß Anspruch 1 und ein gemäß diesem Verfahren herstellbares Implantat gelöst. Erfindungsgemäß ist auch die Verwendung des Implantats für die Implantation in Patienten umfasst. Weitere Ausgestaltungen der Erfindung ergeben sich aus den Unteransprüchen und der nachfolgenden Beschreibung.

Beschreibung

25

Erfindungsgemäß wird ein Verfahren zur Herstellung einer Metallionen enthaltenden, biokompatiblen Titanoxid-Beschichtung auf einem Implantat bereitgestellt, mit dem ein Implantat herstellbar ist, bei dem die Metallionen unter physiologischen Bedingungen aus der Beschichtung in die Umgebung abgegeben werden und wobei die Metallionen homogen in der Beschichtung verteilt sind.

Unter Implantat ist erfindungsgemäß ein Substrat zu verstehen, dass dafür geeignet ist, in einen Patienten implantiert zu werden. Beispiele für Implantate sind Katheter, Osteosynthesematerial, Endoprothesen, Fixateurs externes/internes, Nägel, Schrauben und/oder Drähte, Herzklappen, künstliche Blutgefäße und Shunts, gesichtschirurgische/plastische Implantate, Mittelohrimplantate, Dentalimplantate, etc.

10 Nach dem Stand der Technik werden Titanoxid-Beschichtungen durch Oxidation von Titan bei erhöhten Temperaturen oder beispielsweise durch Plasmaspritzmethoden hergestellt. Hierbei ist es nicht möglich, eine homogene Einbringung von Metallionen zu erreichen. Beispielsweise werden mit 15 bekannten physikalischen Beschichtungsverfahren wie PVD (Physical Vapour Deposition) keine gleichmäßigen, sondern stets inselförmige Abscheidungen auf Oberflächen erzeugt, wodurch sich das Risiko einer lokalen Toxizität ergibt. Bei dem aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren zur 20 Einbringung von Metallen oder Metallionen in eine Matrix wurden diese stets in Form mikrometergroßer Pulver oder ebenso dimensionierter salzartiger Verbindungen in pulvermetallurgischer Art und Weise zu Pulvern zugemischt und trocken verpresst, wobei eine nur inhomogene Verteilung 25 des Materials in der Suspension und damit auch im fertigen Material erreicht wird [9, 10].

Die vorliegende Erfindung betrifft dagegen eine Titanoxid-Beschichtung bzw. ein mit einer Titanoxid-Beschichtung versehenes Implantat, wobei in der Beschichtung Metallionen enthalten sind, die homogen in der Beschichtung verteilt sind und unter physiologischen Bedingungen eluierbar sind. Die Metallionen liegen dabei in einer solchen Kon-

zentration in der Beschichtung vor, dass diese zunächst unter physiologischen Bedingungen eine antimikrobielle bzw. antibakterielle Wirkung durch die darin enthaltenen Metallionen entfalten kann, ohne dabei körpereigene Zellen 5 wesentlich zu schädigen. Bei der zunächst vorliegenden Konzentration dieser Ionen in der Beschichtung werden diese unter physiologischen Bedingungen herausgelöst, so dass sie an der Beschichtungsoberfläche ihre antimikrobielle Wirkung entfalten können.

10

Unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen sind erfindungsgemäß Bedingungen zu verstehen, die in der Umgebung eines in einen Patienten implantierten Implantats vorherrschen können. Der Begriff umfasst erfindungsgemäß 15 sämtliche Körperflüssigkeiten, die mit einem solchen implantierten Implantat in Kontakt kommen, aber auch sonstige Pufferlösungen, welche als Ersatz für Körperflüssigkeiten eingesetzt werden, wie z.B. eine physiologische Kochsalzlösung, Phosphat-gepuffertes Kochsalz (PBS) und ähnliches. 20

Nach einiger Zeit sinkt die Konzentration in der Beschichtung so weit ab, dass die antimikrobielle bzw. antibakterielle Wirkung nicht mehr auftritt und die verbleibende 25 Schicht nunmehr für körpereigene Zellen uneingeschränkt kompatibel ist. Die antibakterielle Wirkung kann dabei zusätzlich durch die Steuerung der Schichtzusammensetzung genau dosiert werden. So kann es beispielsweise sinnvoll sein, Implantate für besonders infektionsgefährdete Imp- 30 lantatlager mit einer höheren Metallionenkonzentration zu versehen (z. B. Marknägel im Rahmen von offenen Knochenbrüchen, Fixateur externe mit Steinmann-Nägel oder Pins bei Osteomyelitis, temporäre Spacer bei infizierten En-

doprothesen im Rahmen von sog. zweizeitigen Wechselein-
griffen). Die Konzentration an Metallionen darf eine toxi-
sche Konzentration jedoch nicht überschreiten, da sonst
eine Schädigung des Wirtsorganismus erfolgen würde. Ande-
5 rerseits sollte die Grenzkonzentration der antibakteriel-
len Wirkung nicht unterschritten werden, bis die bei der
Implantation eingeschleppten Bakterien abgestorben sind.

Allgemein können die Konzentrationen an Metallionen in der
10 Titanoxid-Beschichtung bevorzugt 0,1 - 20 Gew.-%, bezogen
auf die Gesamtbeschichtung, betragen, bevorzugt 5 - 15
Gew.-%, noch bevorzugter 10 - 12 Gew.-%.

Unter Titanoxid ist erfindungsgemäß im wesentlichen Titan-
15 dioxid zu verstehen. Es ist jedoch auch Titanoxid mit an-
deren Wertigkeiten des Titan erfindungsgemäß umfasst, so-
wie Mischungen hiervon mit Titandioxid, solange diese Ti-
tanoxide keine nachteilige Wirkung hinsichtlich der Bio-
kompabilität und Toxizität aufweisen.

20 Die Dicke der erfindungsgemäßen Titanoxid-Beschichtung
liegt im Bereich von einigen Hundert Nanometern, bevorzugt
ca. 50 bis 1000 nm, bevorzugter 50 - 200 nm, noch bevor-
zugter 130 - 170 nm, am bevorzugtesten etwa 150 nm.

25 Als Implantate können erfindungsgemäß metallische Implan-
tate, Implantate aus Metalllegierungen, Kunststoffe, Glä-
ser, keramische Implantate, Verbundwerkstoffe oder Kombi-
nationen aus diesen verwendet werden. Beispiele für bevor-
30 zugte Implantate sind Katheter, Osteosyntheseplatten, En-
doprothesen, Fixateurs externes/internes, Nägel, Schrauben
und/oder Drähte, Herzklappen, künstliche Blutgefäße und

Shunts, gesichtschirurgische/plastische Implantate, Mittelohrimplantate und Dentalimplantate.

Beispiele für Metalle und Metalllegierungen, die erfindungsgemäß bevorzugt eingesetzt werden können, sind Titan, Stahl, Eisen und/oder Stahl-, Eisen-, Titanlegierungen, Kobalt-Chrom-Basislegierungen und/oder Osteosynthesestahl, bevorzugt AISI316L). Besonders bevorzugt sind Titanlegierungen. Unter den Titanlegierungen sind TiAl6V4 und Ti-
10 Al6Nb7 besonders bevorzugt.

Beispiele für Kunststoffe, die erfindungsgemäß bevorzugt eingesetzt werden können, sind Polymere wie Polyethylen, Polypropylen, Polytetrafluorethylen, Polyethylenterephthalat, Polyamide, Polyurethane, Polysiloxane, Polysiloxan-Elastomere, Polyetheretherketon und Polysulfon.
15

Beispiele für keramische Materialien, die erfindungsgemäß bevorzugt eingesetzt werden können, sind Aluminiumoxid, Zirkonoxid, Hydroxylapatit, Gläser und Glaskeramiken.
20

Es ist erfindungsgemäß notwendig, dass die Metallionen in der Titanoxid-Beschichtung homogen verteilt sind, da menschliche Zellen und Bakterien sehr empfindlich auf Konzentrationsgradienten reagieren und deshalb bei einer lokalen Verteilung bzw. Konzentrierung im Mikrometermaßstab eine gleichmäßige Wirkung über die gesamte Fläche der Beschichtung nicht garantiert ist. Unter homogen ist erfindungsgemäß also zu verstehen, dass die Metallionen im wesentlichen molekular bzw. atomar verteilt vorliegen und im wesentlichen keine Aggregate bilden, die einen Durchmesser von wenigen Nanometern übersteigen.
25
30

Eine solche homogene Verteilung kann erfindungsgemäß erreicht werden, indem zur Herstellung der Titanoxid-Beschichtung auf dem Implantat eine Beschichtungszubereitung bzw. -suspension hergestellt und zum Aufbringen auf 5 das Implantat verwendet wird, in der Metallionen gelöst sind.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Beschichtung von Substraten bzw. Implantaten weist die folgenden Schritte auf. 10 Zunächst wird eine Zubereitung, die als eine dünnflüssige Suspension, ein sogenanntes Sol, enthaltend ein organisches Lösungsmittel, einen metallorganischen Titanoxid-Precursor sowie wahlweise Wasser und/oder eine Säure, bevorzugt eine mineralische Peptisiersäure, hergestellt und 15 mit Metallverbindungen (Metallsalze und/oder metallorganische Verbindungen) versetzt wird. Unter Sol ist erfindungsgemäß eine kolloidale Lösung zu verstehen, in der ein fester oder flüssiger Stoff in feinster, d.h. im wesentlichen in molekularer bzw. atomarer Verteilung ohne Aggregationbildung in einem flüssigen Medium dispergiert ist. Erfindungsgemäß sind die Metallsalze und/oder Metallverbindungen in dem Sol bevorzugt vollständig gelöst. Das Sol kann auch als Nanosuspension bezeichnet werden, da die Metallverbindungen oder -ionen im Nanometerbereich verteilt 20 vorliegen. 25

Anschließend erfolgt das Aufbringen der so hergestellten Zubereitung auf ein Implantat und ein Trocknen der aufgebrachten Beschichtung. Wahlweise kann sich ein Trocknungs- 30 schritt bei 100 - 1000°C anschließen.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren konnte eine Titanoxid-Beschichtung bzw. ein Implantat mit einer Titanoxid-

Beschichtung bereitgestellt werden, wobei die Metallionen mit antimikrobieller Wirkung unter physiologischen Bedingungen herauslösbar sind, wobei eine antimikrobielle Wirkung insbesondere im nahen Bereich der Titanoxid-
5 Beschichtung erzielt werden kann. Nach einer gewissen Zeit, wenn die antimikrobiell wirkenden Metallionen im wesentlichen herausgelöst sind, nimmt die antimikrobielle Wirkung der Beschichtung ab und das Implantat wird vom Körperegewebe integriert, ist also biokompatibel. Die erf-
10 indungsgemäßen Implantate sind damit besonders zur Implantation in Patienten geeignet. Bekannte kupferhaltige Materialien behalten dagegen ihre antimikrobielle Wirkung über den gesamten Einsatzzeitraum, was zu einer chronisch entzündlichen Reaktion mit fehlender Integration führt.
15 Die vorliegende Erfindung ermöglicht eine definierte Abgabe von z.B. Kupfer über einen einstellbaren Zeitraum, um die Proliferation von am Implantat haftenden Bakterien zu stoppen, ohne die anhaftenden körpereigenen Zellen übermäßig zu schädigen. Danach stellt die Beschichtung aber ein
20 biokompatibles Material dar, das ein Anwachsen von körpereigenem Gewebe an das Implantat zulässt.

Metallverbindungen sind bevorzugt lösliche Salze oder metallorganische Verbindungen oder Komplexe daraus. Diese
25 werden in definierter Menge in die dünnflüssige Suspension bzw. das Sol eingebracht und gelöst.

Anschließend wird dieses nahezu wasserflüssige Gemisch auf das Substrat aufgebracht. Dies kann durch Tauchbeschichtung, Spin-Coaten, Rakeln, Drucken oder Aufsprühen oder
30 andere Verfahren gemäß dem Stand der Technik geschehen.

Die in dem Gemisch enthaltenen Titanoxid-Precursor sind bevorzugt vierfach koordinierte Titanverbindungen mit sauerstoffverbrückten linearen oder verzweigten Alkylresten mit einer bevorzugten Kettenlänge von C2 bis C5. An Stelle 5 oder zusätzlich können ungesättigte Alkylreste (Alkenylreste) und/oder Sauerstoff- und/oder Stickstoff-haltige Alkylreste bzw. Alkenylreste erfindungsgemäß für spezielle Anwendungen wie UV-Härtbarkeit ebenfalls verwendet werden, die ebenfalls bevorzugt 2 bis 5 C-Atome, aber auch längere 10 Alkylketten bis C-12, aufweisen. Beispiele für geeignete sauerstoffverbrückte Alkylreste sind insbesondere Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, n-Pentyl- und/oder Isopentylreste.

15 Beispiele für geeignete Alkenylreste sind Acrylate, Methacrylate oder längerkettige Alkylketten oder verzweigte Alkylketten, die Doppelbindungen tragen. Die bevorzugte Kettenlänge der Hauptkette beträgt C2 bis C12, die der Seitenketten C2 bis C6.

20 Beispiele für geeignete O-substituierte und N-substituierte Alkyl- und/oder Alkenylreste sind kohlenstoffkettenbasierte Reste, die den bereits beschriebenen Anforderungen genügen, zusätzlich jedoch Ether-, Keto- oder 25 Aminogruppen enthalten.

Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare Titanoxid-Precursor sind Tetrabutoxytitanat, Titanisobutoxytitanat, Titantetrapropylat, Titantetraisopropylat, Titantetraacetylacetonat, Titantetraethoxytitanat.

Als organisches Lösungsmittel werden bevorzugt lineare oder verzweigte Alkohole mit Kettenlängen von 2 bis 8 Koh-

lenstoffatomen verwendet, z.B. Ethanol, Propanol, Isopropylalkohol, n-Butanol, sec-Butanol oder Kombinationen aus den genannten Alkoholen, wobei Ethanol und n-Butanol besonders bevorzugt sind. Weitere organische Lösungsmittel, 5 die erfindungsgemäß einsetzbar sind, sind cyclische, aromatische und/oder heteroaromatische Kohlenwasserstoffe oder deren Derivate, bspw. Cyclopentan, Cyclohexan, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan, wobei Benzol, Toluol und/oder Tetrahydrofuran besonders bevorzugt sind. Das organische Lösungsmittel kann vom Fachmann entsprechend dem 10 verwendeten Metallsalz oder der metallorganischen Verbindung gewählt werden.

Wahlweise kann in der Zubereitung Wasser und/oder eine 15 Säure, vorzugsweise eine mineralische Peptisiersäure, enthalten sein.

Als mineralische Peptisiersäure wird bevorzugt Salpetersäure verwendet. Es können jedoch zusätzlich oder stattdessen andere Peptisiersäuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, 20 Phosphorsäure, oder organische Säuren wie Zitronensäure oder Essigsäure eingesetzt werden.

Bei Verwendung einer Säure bzw. Peptisiersäure beträgt die Konzentration der Säure bzw. Peptisiersäure bevorzugt 1 25 bis 50 mol% des eingesetzten Titanoxid-Precursors, bevorzugter 2 bis 20 mol%, noch bevorzugter 8 bis 10 mol%.

Die Konzentration des Lösungsmittels beträgt bevorzugt das 5 bis 50-fache der Molmenge des Titanoxid-Precursors, bevorzugter das 15 bis 40-fache, noch bevorzugter das 20 bis 30 35-fache.

Der Anteil der Metallverbindungen entspricht bevorzugt einer Kaltsättigung der Beschichtungslösung. Entsprechende Verdünnungen sind stufenlos möglich und werden dem Anwendungsfall angepasst. Ebenfalls bevorzugt wird die Metallionen-Konzentration in der Beschichtung so gewählt, dass die aufgebrachte getrocknete und ggf. erhitzte Titanoxid-Beschichtung eine Metallionenkonzentration von 1 - 20 Gew.-%, bevorzugt 5 - 15 Gew.-%, noch bevorzugter 10 - 12 Gew.-% aufweist.

10

Die in der Beschichtungszubereitung verwendeten Metallsalze und/oder metallorganischen Verbindungen weisen bevorzugt ein- bis vierwertige Metallionen auf, bevorzugt Zink-, Quecksilber-, Vanadium-, Aluminium-, Titan-, Chrom-, Cadmium-, Zinn-, Blei-, Nickel und/oder Cobaltsalze, noch bevorzugter Calcium-, Magnesium-, Kupfer-, Zink- und/oder Silbersalze. Als Gegenionen können Nitrate, Sulfate, Carbonate, Hydroxide, bevorzugt aber Acetate und Chloride eingesetzt werden. Erfindungsgemäße Beispiele sind z.B. Kupferacetat, Kupferchlorid, Silberacetat.

Bei oder nach dem Aufbringen der oben beschriebenen Zubereitung, vorzugsweise in Form eines Sols, auf das Substrat kann erfindungsgemäß erreicht werden, dass dieses durch Abdampfen des Lösungsmittels und/oder durch Einstellung von stöchiometrischen Eduktverhältnissen in ein verfestigtes formbeständiges aber ein leicht deformierbares System bzw. ein Gel übergeht, wobei die Metallionen homogen echt gelöst in dem verfestigten System oder Gel vorliegen und damit im wesentlichen molekular dispergiert sind. Sol-Gel-Verfahren zur Beschichtung von Materialien sind an sich bekannt, nicht jedoch die erfindungsgemäße Abwandlung

hiervon zur Einbringung von eluierbaren Metallionen in die Beschichtung.

Anschließend erfolgt eine Trocknung, wonach die beschichteten 5 Implantate direkt verwendet werden können. Wahlweise erfolgt auch eine Wärmebehandlung bei Temperaturen von 100 bis 1000°C, für ungefähr 0,1 – 3 Stunden, bevorzugt 0,1 – 1 Stunden die unter Sauerstoff-, Stickstoff-, Argon- oder Luftatmosphäre erfolgen kann. Diese nachfolgende Wärmebehandlung 10 erfolgt zur mechanischen Stabilisierung bzw. zur Verdichtung der Beschichtungen. Z.B. kann durch das Erhitzen bei etwa 500°C bevorzugt eine Keramisierung der Beschichtung erfolgen. Bei Kunststoffimplantaten erfolgt bevorzugt ein weniger starkes Erhitzen.

15

Wahlweise erfolgt der Trocknungsschritt unter überkritischen Bedingungen, bevorzugt in einem Autoklaven. Unter „überkritischen Bedingungen“, wie sie hierin genannt sind, ist bei festgelegtem Autoklavenvolumen ein Druck- 20 Temperatur-Zeit Profil zu verstehen, bei welchem das verwendete Lösungsmittel ohne Ausbildung einer Phasengrenze durch Dichteerniedrigung vom flüssigen in den gasförmigen Zustand jenseits des physikalisch definierten kritischen Punktes gebracht wird und so aus der Schicht entfernt 25 wird.

Die besonderen Vorteile dieses Verfahrens liegen in der Beibehaltung der geltypischen, nanometerskaligen Porenstruktur und damit der Schaffung einer sehr hohen spezifischen 30 Oberfläche der Beschichtung. Dadurch ist es einerseits möglich, die Ionenfreisetzungskinetik der Kupferionen zusätzlich zu beeinflussen und andererseits durch die Schaffung einer strukturierten, porösen Oberfläche das

Wachstum von Körperzellen wie z.B. Osteoblasten oder Fibroblasten positiv zu beeinflussen.

Wahlweise erfolgt auch eine Wärmebehandlung bei Temperaturen von 100 bis 1000°C, für ungefähr 0,1 - 3 Stunden, bevorzugt 0,1 - 1 Stunden die unter Sauerstoff-, Stickstoff-, Argon- oder Luftatmosphäre erfolgen kann. Diese nachfolgende Wärmebehandlung erfolgt zur mechanischen Stabilisierung der Beschichtungen. Z.B. kann durch das Erhitzen bei etwa 500°C bevorzugt eine Keramisierung der Beschichtung erfolgen. Bei Kunststoffimplantaten erfolgt bevorzugt ein weniger starkes Erhitzen.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren ist es möglich, durch Verdünnung bzw. Mehrfachbeschichtung, die Konzentration an Metallionen, bevorzugt Kupfer- und/oder Silberionen, in der Beschichtung genau einzustellen. Durch Mehrfachbeschichtung kann die antimikrobielle Wirkung der Beschichtung verstärkt werden, da dann eine größere Menge antibakteriell wirkender eluierbarer Metallionen bereitgestellt werden kann. Bevorzugt ist eine Zweifach- bis Vierfachbeschichtung.

Eine Mehrfachbeschichtung wird erfindungsgemäß hergestellt, indem die Schritte zur Herstellung einer Titanoxid-Beschichtung auf einem Implantat, d.h. Versetzen einer Zubereitung, enthaltend ein organisches Lösungsmittel und einen metallorganischen Titanoxid-Precursor und wahlweise Wasser und/oder eine Säure, mit Metallsalzen und/oder mit metallorganischen Verbindungen, um Metallionen homogen in der Zubereitung zu verteilen, Aufbringen der hergestellten Zubereitung auf ein Implantat und Trocknen der aufgebrachten Beschichtung,

ein oder mehrmals wiederholt werden, so dass eine oder mehrere zusätzliche Titanoxid-Beschichtungen auf dem Implantat erzeugt werden. Wahlweise kann jeweils nach der Durchführung der vorgenannten Verfahrensschritte ein Erhitzen auf 100 bis 1000°C durchgeführt werden.

Vorzugsweise werden die Metallionen-Konzentrationen jeweils so variiert, dass die ein oder mehreren zusätzlich aufgebrachten getrockneten und ggf. erhitzten Beschichtungen unterschiedliche Metallionenkonzentrationen bzw. auch unterschiedliche Metallionen aufweisen, wobei die Metallionen-Konzentrationen jeweils besonders bevorzugt so variiert werden, dass die Metallionenkonzentration in den Beschichtungen von den innen am Implantat liegenden Beschichtungen hin zu den außen liegenden Beschichtungen abnehmen.

Die Vorteile dieser Vorgehensweise liegen in der genauen Einstellbarkeit der Freisetzungskinetik und damit verbunden der Einsatzortspezifischen Ausbildung der Beschichtung. So ist es beispielsweise möglich, direkt nach der Implantation durch Einbringen des stark bakterizid wirkenden Silbers in die äußerste Schicht eine schnelle Keimzahlreduktion zu erhalten. Durch eine spätere Elution von Kupfer aus innenliegenden Schichten wird anschließend die Keimzahl niedrig gehalten, ohne das Wachstum von an der Integration des Implantats im Körper beteiligten Zellen zu behindern.

Auch bei einer Mehrfachbeschichtung sind die Metallionen in den einzelnen Beschichtungen jeweils homogen verteilt.

Im Folgenden werden einige Beispiele beschrieben, die jedoch den Umfang der Erfindung nicht einschränken sollen.

5 In den Beispielen wird auf folgende Figuren Bezug genommen:

Fig. 1 zeigt die Zellzahlentwicklung von *S. aureus* ATCC 25923 nach 24h Kultur auf unterschiedlichen Materialoberflächen.

10

Fig. 2 zeigt die Zellzahlentwicklung von Mausfibroblasten (L929) nach 24h Kultur auf unterschiedlichen Materialoberflächen.

15

Beispiele

Beispiel 1: Beschichtung

20

69,5 g Tetrabutoxytitanat werden in 500 g n-Butanol bei RT gelöst und unter Inertgasbedingungen 2 h gerührt. Dann wird bis zur Kaltsättigung portionsweise Kupferacetat zugegeben. Der Überstand wird vom Bodensatz abgezogen und als Beschichtungslösung verwendet.

25

Die Beschichtung erfolgt durch Tauchen des Probekörpers TiAl6V4, Glas oder Kunststoff mit einer Abzugsgeschwindigkeit von 1,5 mm/s. Anschließend wird bei Raumtemperatur 1h getrocknet und die Beschichtung bei 500 °C 10 min keramisiert.

30

Bei der Beschichtung von Kunststoff fällt der Keramisierungsschritt weg, dafür wird nach dem Trocknen 1 h bei 120 °C getempert.

5

Beispiel 2: Darstellung der Wirkungsweise

Um die Wirkungsweise der antibakteriellen Beschichtung zu demonstrieren wurden einerseits Untersuchungen an klinisch 10 relevanten Bakterienstämmen (*Staphylococcus aureus*: ATCC25923, MRSA27065 und *Staphylococcus epidermidis*: ATCC35984, RP62a, SE 183) und andererseits an Bindegewebszellen (L929, Mausfibroblasten) und foetalen Osteoblasten (MC3T3-E1) durchgeführt. Als Probenmaterial dienten erfundensgemäß antibakteriell beschichtete TiAl6V4 Plättchen (Durchmesser 14,5 mm, Dicke 1 mm). Zur direkten Vergleichbarkeit wurden die Versuche mit Zellen und Bakterien im gleichen Zellkulturmedium unter gleichen Bedingungen durchgeführt (Kulturmedium: 90% RPMI 1640 (= 2,05mM glutaminhaltiges Serum), 10% FKS (fötales Kälberserum); Inkubation: 24h, 37°C, 5% CO₂, statische Kultur, Dunkelheit).

25 Zell-Linien: MC3T3-E1 (Mausosteoblasten),
L929 (Mausfibroblasten)

24-Well Kulturschalen, Polystyrol

30 Inokulum: 120.000 Zellen/ml und Well (Vertiefung), 1g-Phase, Passage 6

Zellproliferation: Trypsinierung (300 µl Trypsin-EDTA) für die Dauer von 8 Minuten im Schüttelinkubator bei 37°C, Abstoppen der Enzymreaktion mit 700 µl Kulturmedium.

5 Bestimmung der Zellzahl im Coulter-Counter.

Bakterienstämme (ATCC25923, MRSA27065, ATCC35984, RP62a, SE 183)

10 Sämtliche Versuche wurden korrespondierend zu den Zelltests durchgeführt

Inokulum: 100.000 Zellen/mL und Well

15 Das Ablösen adherierender Mikroorganismen erfolgte mittels Ultraschall, die Bakterienzahl wurde quantitativ nach Verdünnung durch Auszählung der "Kolonie bildenden Einheiten (KBE)" nach 24 Stunden bei 37°C auf Nährböden (Müller-Hinton-Agarplatten) ermittelt und die unverdünnte Keimzahl
20 berechnet. Dabei werden nur die vitalen Bakterien gezählt, da abgetötete oder inaktive Keime keine KBEs bilden.

Fig.1 zeigt die Zellzahlentwicklung von S. aureus ATCC 25923 nach 24h Kultur auf unterschiedlichen Materialoberflächen.

TiAl6V4: Referenz, reine Legierung

Cu-Xerogel: TiAL6V4, das einfach mit einer erfindungsgemäßen kupferhaltigen Titanoxidbeschichtung wie in Bsp. 1 versehen wurde

30 2x Cu-Xerogel: TiAL6V4, das mit einer doppelten erfindungs-

gemäßigen kupferhaltigen Titanoxidbeschichtung versehen wurde

Xerogel: Reine Titanoxidbeschichtung ohne Zugabe von Kupfer

5

Fig. 2 zeigt die Zellzahlentwicklung von osteoblastenähnlichen Zellen (MC3T3-E1) nach 24h Kultur auf unterschiedlichen Materialoberflächen:

10 TiAl6V4: Referenz, reine Legierung

Cu-Xerogel: TiAL6V4, das einfach mit einer erfindungsgemäßigen kupferhaltigen Titanoxidbeschichtung wie in Bsp. 1 versehen wurde

2x Cu-Xerogel: TiAL6V4, das mit einer doppelten erfin-

15 dungs-
gemäßigen kupferhaltigen Titanoxidbeschichtung versehen wurde

Xerogel: Reine Titanoxidbeschichtung ohne Zugabe von Kupfer

20 PS: Polystyrol als Kontrolle

Es ist aus Figur 2 ersichtlich, dass bei einer einfachen erfindungsgemäßigen Kupferbeschichtung die Zellzahl der Fibroblasten im Vergleich zur Metalllegierung zunimmt.

25 Bei einer doppelten kupferhaltigen Schicht (entsprechend doppelter Menge Kupfer im System) liegen die Zellzahlen im Rahmen des Fehlers sogar auf gleichem Niveau mit der einfach xerogel-beschichteten Legierung.

30 Bei den Bakterienstämmen (Fig. 1) ist deutlich zu erkennen, dass bereits bei einer erfindungsgemäßigen Einfachbeschichtung die Zellzahl um zwei Zehnerpotenzen abnimmt.

Bei einer Doppelbeschichtung erniedrigt sich die Zellzahl noch deutlicher.

Eine ebenfalls erfindungsgemäße Vierfachbeschichtung er-
5 gibt eine Zellzahlreduktion um 6 Zehnerpotenzen, was mik-
robiologisch einer Sterilisation gleichzusetzen ist.

Eine vergleichbare Reduktion des bakteriellen Wachstums wurde in der Inkubationslösung erreicht, welche die be-
10 schichteten Metallproben umgab. Dadurch wird deutlich, dass tatsächlich eine Elution von Kupferionen in das Kul-
turmedium stattfindet und die antibakterielle Wirkung kein reiner Oberflächeneffekt ist.

Literatur

[1] Illingworth B., Bianco R. W., Weisberg S., In vivo efficacy of silver-coated fabric against *Staphylococcus epidermidis*, *J Heart Valve Dis* 1 (2000) 135-41.

[2] Darouiche R. O., Anti-infective efficacy of silver-coated medical prostheses, *Clin Infect Dis* 6 (1999) 1371-7.

[3] Ambrosius W. T., Harris V. J., Snidow J. J., Tunneled hemodialysis catheters: use of a silver-coated catheter for prevention of infection - a randomized study, *Radiology* 2 (1998) 491-6.

[4] Grzybowski J., Trafny E. A., Antimicrobial properties of copper-coated electro-conductive polyester fibers, *Polim Med* 29 (1999) 27-33.

[5] Cooney T. E., Bactericidal activity of copper and noncopper paints, *Infect Control Hosp Epidemiol* 16 (1995) 444-50.

[6] Komatsu Y., Sadakata I., Ogra Y., Suzuki K. T., Excretion of copper complexed with thiomolybdate into the bile and blood of LEEC rats, *Chem Biol Interact* 124 (2000) 217-31.

[7] Jokinen M., Pätsi M., Rahiala H., Peltola T., Ritala M., Rosenholm J. B., Influence of sol and surface properties on in vitro bioactivity of sol-gel-derived TiO_2 and TiO_2-SiO_2 films deposited by dip-coating method, *J. Biomater. Res.* 42 (1998) 295-302.

[8] Heidenau F., Schmidt H., Stenzel F., Ziegler G., Sol-Gel-Derived Titania with Gradient Porosity, Key. Eng. Mater. 161-163 (1999) 115-116.

5

[9] Feng Q.L., Cui F.Z., Kim T.N., Kim J.W., Ag-substituted hydroxyapatite coatings with both antimicrobial effects and biocompatibility, J Mater Sci Lett 18 (1999) 559-61.

10

[10] Shirkhanzadeh M., Azadegan, M., Formation of carbonate apatite on calcium phosphate coatings containing silver ions, J Mater Sci: Mater Med 9 (1998) 385-91.

15

[11] Gristina A.G., Biomaterial-centered infection: Microbial adhesion versus tissue integration, Science 237 (1987) 1588-95.

20

[12] Dunne W.M.Jr., Mason E.O.Jr., Kaplan S.L., Diffusion of rifampin and vancomycin through a *Staphylococcus epidermidis* biofilm. Antimicrob. Agents Chemother.. 37 (1993) 2522-6.

25

[13] Darouiche R.O., Dhir A., Miller A.J., Landon G.C., Raad I.I., Musher D.M., Vancomycin penetration into biofilm covering infected prostheses and effect on bacteria, J. Infect. Dis. 170 (1994) 720-3.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

5 1. Verfahren zur Herstellung einer Titanoxid-Beschichtung auf einem Implantat mit den Schritten:

10 a) Versetzen einer Zubereitung, enthaltend ein organisches Lösungsmittel und einen metallorganischen Titanoxid-Precursor und wahlweise Wasser und/oder eine Säure, mit Metallsalzen und/oder mit metallorganischen Verbindungen, um Metallionen homogen in der Zubereitung zu verteilen,

15 b) Aufbringen der unter a) hergestellten Zubereitung auf ein Implantat,

c) Trocknen der aufgebrachten Beschichtung.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass nach Schritt c) ein Erhitzen auf 100 bis 1000°C durchgeführt wird.

25 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Implantat ein Metall, eine Metalllegierung,
ein Glas, eine Keramik, ein Kunststoff, ein Verbundwerkstoff oder ein Knochenimplantat ist.

30 4. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,

5 dass das Implantat ein Katheter, eine Osteosyntheseplatte, eine Endoprothese, ein Fixateur externe, ein Fixateur interne, ein Nagel, eine Schraube oder ein Draht, eine Herzklappe, ein künstliches Blutgefäß oder ein Shunt, ein gesichtschirurgisches/plastisches Implantat, ein Mittelohrimplantat oder ein Dentalimplantat ist.

10 5. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

dass das Metall im Fall eines Metallimplantants Titan, Stahl, Eisen ist und/oder eine Stahl-, Eisen-, Titan- und/oder CoCr-Legierung.

15

6. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

20 dass die Metalllegierung eine Titanlegierung, bevorzugt TiAl6V4 oder TiAl6Nb7, eine CoCr-Legierung oder ein Osteosynthesestahl, bevorzugt AISI316L, ist.

7. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,

25 dadurch gekennzeichnet,

dass der Kunststoff Polyethylen, Polypropylen, Polytetrafluorethylen, Polyethylenterephthalat, Polyamide, Polyurethane, Polysiloxane, Polysiloxan-Elastomere, Polyetheretherketon und/oder Polysulfon ist.

30

8. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,
dass als organisches Lösungsmittel lineare oder verzweigte Alkohole mit Kettenlängen von 2 bis 8 Kohlenstoffatomen oder cyclische, aromatische oder heteroaromatische Kohlenwasserstoffe oder Derivate hiervon eingesetzt werden.

9. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,
dass der metallorganische Titanoxid-Precursor vierfach koordiniertes Titan mit sauerstoffverbrückten linearen oder verzweigten Alkyl- und/oder Alkylenresten ist, wobei die Alkyl- und/oder Alkylenreste bevorzugt eine Kettenlänge von 2 bis 5 Kohlenstoffatomen aufweisen, und in der Kette oder substituiert O- und/oder N-Atome aufweisen können.

10. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,
dass als Säure Salpetersäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, eine organische Säure oder Gemische hiervon verwendet werden.

25

11. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,
dass die Metallsalze und/oder metallorganische Verbindungen ein- bis vierwertige Metallionen aufweisen, bevorzugt Zink-, Quecksilber-, Vanadium-, Aluminium-, Titan-, Chrom-, Cadmium-, Zinn-, Blei-, Nickel

und/oder Cobaltionen, noch bevorzugter Calcium-, Magnesium-, Kupfer-, Zink- und/oder Silberionen.

12. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden
5 Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Metallionen-Konzentration in Schritt a) so
gewählt wird, dass die aufgebrachte getrocknete und
ggf. erhitzte Beschichtung eine Metallionenkonzen-
10 tration von 1 - 20 Gew.-%, bevorzugt 5 - 15 Gew.%, noch
bevorzugter 10 - 12 Gew.-% aufweist.
13. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden
Ansprüche,
15 dadurch gekennzeichnet,
dass das Aufbringen durch Tauchbeschichtung, Spin-
Coaten Rakeln, Drucken oder Aufsprühen erfolgt.
14. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden
20 Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Zubereitung aus Schritt a) mit einer solchen
Schichtdicke aufgebracht wird, dass die Schichtdicke
einer Einfachbeschichtung nach Trocknen und ggf. Er-
25 hitzen 50-1000 nm, bevorzugt 50-200 nm, noch bevor-
zugter 130 - 170 nm, am bevorzugtesten ungefähr 150
nm beträgt.
15. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden
30 Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Zubereitung aus Schritt a) in Form eines
Sols aufgebracht wird, wobei das Sol, in welchem die

Metallsalze und/oder metallorganischen Verbindungen homogen verteilt und gelöst sind, bei oder nach dem Auftragen in ein Gel übergeht, in welchem die Metallionen homogen verteilt und gelöst vorliegen.

5

16. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Schritte a) - c) von Anspruch 1 ein oder
10 mehrmals wiederholt werden, um eine oder mehrere zusätzliche Titanoxid-Beschichtungen auf dem Implantat zu erzeugen, wobei die Beschichtungen wahlweise jeweils nach Schritt c) auf 100 bis 1000°C erhitzt werden.

15

17. Verfahren nach Anspruch 16,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Metallionen-Konzentration jeweils in Schritt
a) so variiert wird, dass die ursprüngliche Beschichtung
20 und die ein oder mehreren zusätzlich aufgebrachten getrockneten und wahlweise erhitzten Beschichtungen unterschiedliche Metallionenkonzentrationen aufweisen.

25

18. Verfahren nach Anspruch 16 oder 17,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Metallionen-Konzentration jeweils in Schritt
a) so variiert wird, dass die Metallionenkonzentration
30 in der ursprünglichen Schicht und in den ein oder mehreren zusätzlich aufgebrachten getrockneten und wahlweise erhitzten Beschichtungen von den innen am Implantat liegenden Beschichtungen hin zu den außen liegenden Beschichtungen abnimmt.

19. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
5 dass das Trocknen der aufgebrachten Beschichtung in Schritt c) unter überkritischen Bedingungen erfolgt.
20. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 16-19,
10 dadurch gekennzeichnet,
dass die einzelnen aufgebrachten Beschichtungen unterschiedliche Metallionen aufweisen.
21. Implantat mit einer Titanoxid-Beschichtung, herstellbar nach dem Verfahren gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche.
15
22. Implantat nach Anspruch 21,
dadurch gekennzeichnet,
20 dass die in der Beschichtung enthaltenen Metallionen unter physiologischen Bedingungen aus der Beschichtung in das umgebende Medium herauslösbar sind.
23. Implantat nach Anspruch 21 oder 22,
25 dadurch gekennzeichnet,
dass die Schichtdicke einer Titanoxid-Einfachbeschichtung jeweils 50-1000 nm, bevorzugt 50-200 nm, noch bevorzugter 130 - 170 nm, am bevorzugtesten ungefähr 150 nm beträgt.
30
24. Implantat nach einem oder mehreren der Ansprüche 21 - 23,
dadurch gekennzeichnet,

dass die Metallionen in einer Titanoxid-Beschichtung jeweils homogen verteilt sind.

25. Implantat nach einem oder mehreren der Ansprüche 21 -
5 24,

dadurch gekennzeichnet,

10 dass die Metallionen in einer solchen Konzentration in der Titanoxid-Beschichtung vorliegen, dass die Beschichtung zunächst antibakteriell wirkt und nach einer einstellbaren Zeit biokompatibel ist.

26. Implantat nach einem oder mehreren der Ansprüche 21 -
25,

dadurch gekennzeichnet,

15 dass die Metallionenkonzentration in einer Titanoxid-Beschichtung 1 - 20 Gew.-%, bevorzugt 5 - 15 Gew.-%, noch bevorzugter 10 - 12 Gew.-% beträgt.

27. Implantat nach einem oder mehreren der Ansprüche 21 -
20 26,

dadurch gekennzeichnet,

dass die in der Titanoxid-Beschichtung enthaltenen Metall- ionen Kupferionen und/oder Silberionen sind.

25 28. Verwendung des Implantats nach einem oder mehreren der Ansprüche 21 - 27 für die Implantation in Patienten.

1 / 1

FIG. 1

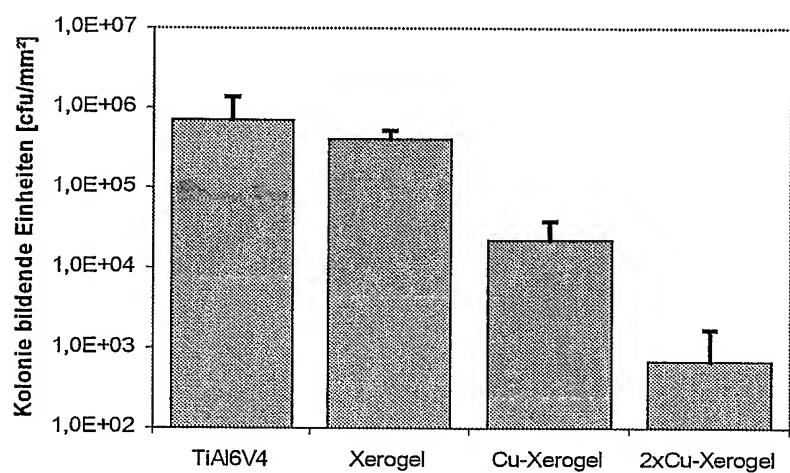


FIG. 2

